

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Waylivra 285 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 200 mg volanesorsennatrium, motsvarande 190 mg volanesorsen.

Varje förfylld endosspruta innehåller 285 mg volanesorsen i 1,5 ml lösning.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Klar, färglös till svagt gul lösning med ett pH på cirka 8 och en osmolaritet på 363-485 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Waylivra är indicerat som ett tillägg till kostterapi för vuxna patienter med genetiskt bekräftad familjär kylomikronemi (FCS, *familial chylomicronemia syndrome*) och hög risk för pankreatit, när diet och triglyceridsänkande behandling inte har haft tillräcklig effekt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling ska initieras, och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med FCS. Innan behandling med Waylivra påbörjas ska sekundära orsaker till hypertriglyceridemi (t.ex. okontrollerad diabetes och hypotyreos) uteslutas eller behandlas på lämpligt sätt.

Rekommenderad startdos är 285 mg i 1,5 ml injicerat subkutant en gång i veckan i 3 månader. Efter 3 månader ska dosfrekvensen reduceras till 285 mg varannan vecka.

Behandling ska dock avbrytas hos patienter med en <25 % sänkning i serumtriglycerider eller som inte uppnår serumtriglycerider under 22,6 mmol/l efter 3 månader med volanesorsen 285 mg i veckan.

Efter 6 månaders behandling med volanesorsen ska en ökning av dosfrekvensen till 285 mg i veckan övervägas om svaret har varit otillräckligt avseende sänkning av serumtriglycerider enligt bedömning av läkaren ansvarig för behandlingen och under förutsättning att trombocytantalet är inom normalområdet. Patienter ska återtitreras nedåt till 285 mg varannan vecka om den högre dosen på 285 mg en gång i veckan inte ger tillräcklig minskning av triglycerider efter 9 månader.

Patienter ska instrueras att ta injektionen samma dag i veckan, enligt en medicinskt fastställd administreringsfrekvens.

Om patienten missar en dos och upptäcker det inom 48 timmar ska patienten uppmanas att ta den glömda dosen så snart som möjligt. Om det går mer än 48 timmar ska den glömda dosen hoppas över och nästa injektion ges som planerat.

Kontroll av trombocytnivå och dosjusteringar

Innan behandling inleds ska antalet trombocyter mätas. Om trombocytantalet är under $140 \times 10^9/l$ ska ytterligare en mätning göras ca en vecka senare för ny bedömning. Om trombocytantalet fortfarande är under $140 \times 10^9/l$ vid en andra mätning ska Waylivra inte sättas in (se avsnitt 4.3).

När behandling har inletts ska trombocytnivåer kontrolleras åtminstone varannan vecka, beroende på trombocytnivåerna.

Behandling och kontroll av trombocytnivåer ska anpassas efter laboratorievärden enligt tabell 1.

För patienter som gjort uppehåll i eller avbrutit behandlingen på grund av allvarlig trombocytopeni ska nyttan och riskerna med att återuppta behandlingen när trombocytantalet är $\geq 100 \times 10^9/l$ övervägas noggrant. För patienter som avbrutit behandlingen ska en specialist inom hematologi konsulteras innan behandling återupptas.

Tabell 1. Kontroller och behandlingsrekommendationer med Waylivra

Trombocytantal ($\times 10^9/l$)	Dos (285 mg förfylld spruta)	Kontrollfrekvens
Normal (≥ 140)	Startdos: varje vecka Efter 3 månader: varannan vecka	Varannan vecka
100-139	Varannan vecka	Varje vecka
75-99	Gör uppehåll med behandlingen i ≥ 4 veckor och återuppta behandling när trombocytnivåerna är $\geq 100 \times 10^9/l$	Varje vecka
50-74^a	Gör uppehåll med behandlingen i ≥ 4 veckor och återuppta behandling när trombocytnivåerna är $\geq 100 \times 10^9/l$	Varannan till var tredje dag
Mindre än 50^{a, b}	Avbryt behandling Glukokortikoider rekommenderas	Varje dag

^a Se avsnitt 4.4 för rekommendationer angående användning av trombocyttaggregationshämmare/NSAID-preparat/antikoagulantia.

^b Konsultation av hematolog behövs för att på nytt överväga nytta–riskförhållandet för eventuell fortsatt behandling med volanesorsen.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen justering av startdosen är nödvändig för äldre patienter. Det finns en begränsad mängd data från patienter i åldern 65 år och äldre (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen justering av startdosen är nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Säkerhet och effekt för patienter med gravt nedsatt njurfunktion har inte fastställts och dessa patienter bör övervakas noga.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Detta läkemedel har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Läkemedlet metaboliseras inte via enzymsystemet cytokrom P450 i levern och en dosjustering är sannolikt inte nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för detta läkemedel för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Detta läkemedel är endast avsett för subkutan användning. Får inte administreras intramuskulärt eller intravenöst.

Varje förfylld spruta är endast avsedd för engångsbruk.

Waylivra ska inspekteras visuellt före administrering. Lösningen ska vara klar och färglös till svagt gul. Lösningen får inte injiceras om den är grumlig eller innehåller synliga partiklar, utan ska då återlämnas till apotek.

Den första injektionen som administreras av patienten eller vårdgivaren ska göras under ledning av en hälso- och sjukvårdspersonal med lämpliga kvalifikationer. Patienter och/eller vårdgivare ska instrueras i hur läkemedlet ska administreras i enlighet med bipacksedeln.

Den förfyllda sprutan ska anta rumstemperatur före injektion. Sprutan ska tas ut ur kylskåp (2-8 °C) minst 30 minuter före användning. Inga andra uppvärmningsmetoder ska användas. Det är normalt att se en stor luftbubbla. Försök inte att avlägsna luftbubblan.

Det är viktigt att växla mellan injektionsställen. Injektionsställen inkluderar buken, området runt övre delen av låret eller utsidan av överarmen. Om injektionen görs i överarmen ska den ges av en annan person. Injektion runt midjan och andra ställen som kan utsättas för tryck eller friktion från kläder ska undvikas. Detta läkemedel ska inte injiceras i tatueringar, leverfläckar, födelsemärken, blåmärken, hudutslag eller områden där huden är öm, röd, hård, skadad, bränd, inflammerad eller har blåmärken.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kronisk eller trombocytopeni utan uppenbar orsak. Behandling ska inte sättas in hos patienter med trombocytopeni (trombocytantal $<140 \times 10^9/l$).

4.4 Varningar och försiktighet

Trombocytopeni

Waylivra förknippas mycket ofta med ett reducerat antal trombocyter hos patienter med FCS, vilket kan leda till trombocytopeni (se avsnitt 4.8). Patienter med lägre kroppsvikt (under 70 kg) kan vara mer benägna att utveckla trombocytopeni under behandling med detta läkemedel. Noggrann kontroll med avseende på trombocytopeni är viktig under behandling med detta läkemedel hos patienter med FCS (se avsnitt 4.2). Rekommendationer för justeringar av kontrollfrekvens och dosering specificeras i tabell 1 (se avsnitt 4.2).

Utsättning av trombocyttaggregationshämmare/NSAID-preparat/antikoagulantia ska övervägas vid trombocyttnivåer $<75 \times 10^9/l$. Behandling med dessa läkemedel måste avbrytas vid trombocyttnivåer $<50 \times 10^9/l$ (se avsnitt 4.5).

Patienter ska instrueras att omedelbart kontakta sin läkare vid något tecken på blödning vilket kan omfatta hudblödning, spontant uppträdande blåmärken, blödning under ögats bindhinna eller annan

ovanlig blödning (inklusive näsblod, blödande tandkött, blodig avföring eller ovanligt kraftig menstruationsblödning), nackstelhet, atypisk svår huvudvärk eller långvarig blödning.

LDL-C-nivåer

Med behandling med Waylivra kan LDL-C-nivåer öka men förblir vanligtvis inom normala värden.

Njurtoxicitet

Njurtoxicitet har observerats efter administrering av volanesorsen och andra subkutant och intravenöst administrerade antisens-oligonukleotider. Kontroll avseende tecken på nefrotoxicitet med sedvanlig urinteststicka rekommenderas en gång i kvartalet. Om resultatet är positivt ska en bredare utvärdering av njurfunktionen, inklusive serumkreatinin och en 24-timmars urinsamling för att kvantifiera proteinurin och bedöma kreatininclearance, utföras. Behandling ska avbrytas om proteinuri på ≥ 500 mg/24 timmar eller en ökning av serumkreatinin på $\geq 0,3$ mg/dl ($26,5 \mu\text{mol/l}$) som är $> \text{ULN}$ registreras, eller om kreatininclearance fastställt med CKD-EPI-formeln är ≤ 30 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$. Behandling ska också avbrytas vid kliniska symtom eller tecken på nedsatt njurfunktion i väntan på de tidigare bekräftande utvärderingarna.

Levertoxicitet

Förhöjda leverenzymnivåer har observerats efter administrering av andra subkutant och intravenöst administrerade antisens-oligonukleotider. Kontroll avseende hepatotoxicitet med leverenzym och bilirubin i serum ska utföras en gång i kvartalet. Behandling ska avbrytas om det förekommer en enstaka ökning av ASAT eller ALAT på > 8 x ULN, en ökning på > 5 x ULN som kvarstår i ≥ 2 veckor eller mindre ökning av ASAT eller ALAT som förknippas med totalt bilirubin på > 2 x ULN eller $\text{INR} > 1,5$. Behandling ska även avbrytas vid kliniska symtom eller tecken på nedsatt leverfunktion eller hepatit.

Immunogenicitet och inflammation

Inga tecken på förändrad säkerhetsprofil eller förändrad behandlingsrespons associerades med förekomst av antikroppar mot läkemedlet. Om bildning av antikroppar mot läkemedlet med kliniskt signifikant effekt misstänks, kontakta innehavaren av godkännande för försäljning för att diskutera antikroppsanalys.

Kontroll avseende inflammation ska utföras en gång i kvartalet med erytrocytsedimenteringshastighet (ESR).

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos à 285 mg, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner förväntas inte mellan volanesorsen och substrat till, inducerare eller hämmare av cytokrom P450 (CYP)-enzym och läkemedelstransportörer. Det är okänt om triglyceridsänkning med volanesorsen och den potentiellt påföljande inflammationshämningen leder till normalisering av CYP-enzymuttryck.

I kliniska studier har detta läkemedel används i kombination med fibrater och fiskolja utan någon inverkan på läkemedlets farmakodynamik eller farmakokinetik. Inga biverkningar relaterade till läkemedelsinteraktioner rapporterades under det kliniska programmet. Detta är dock baserat på begränsade data.

Effekten av samtidig administrering av detta läkemedel och alkohol eller läkemedel med känd risk för att orsaka levertoxicitet (t.ex. paracetamol) är okänd. Om tecken eller symtom på levertoxicitet utvecklas ska användning av det levertoxiska läkemedlet avbrytas.

Antitrombotiska medel och läkemedel som kan sänka antalet trombocyter

Det är inte känt om blödningsrisken ökar vid samtidig användning av volanesorsen och antitrombotiska medel eller läkemedel som kan reducera antalet trombocyter eller påverka trombocytfunktionen. Utsättning av trombocyttaggregationshämmare/NSAID-preparat/antikoagulantia ska övervägas vid trombocyttnivåer $<75 \times 10^9/l$ och behandling med dessa läkemedel ska avbrytas vid trombocyttnivåer $<50 \times 10^9/l$ (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av volanesorsen hos gravida kvinnor.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av detta läkemedel under graviditet.

Amning

I icke-kliniska studier var nivåer av volanesorsen i mjölk mycket låga hos digivande möss. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att volanesorsen utsöndras i mjölk i mycket små mängder (se avsnitt 5.3). På grund av begränsad oral biotillgänglighet av detta läkemedel anses det osannolikt att dessa låga koncentrationer i mjölk skulle resultera i systemisk exponering från amning.

Det är okänt om volanesorsen/metaboliter utsöndras i bröstmjölk.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med volanesorsen efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga kliniska data om effekten av detta läkemedel på fertilitet hos människa. Volanesorsen hade ingen effekt på fertilitet hos möss.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Volanesorsen har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier hos patienter med FCS var den vanligast rapporterade biverkningen under behandlingen minskat trombocytantal (se avsnitt 4.4), vilket förekom hos 40 % av patienter under de pivotala studierna, och reaktioner vid injektionsstället, vilket förekom hos 82 % av patienter.

Lista över biverkningar i tabellform

I tabell 2 presenteras biverkningar från fas 3-studier hos patienter med FCS som fick volanesorsen subkutant.

Frekvensen av biverkningar definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande frekvens.

Tabell 2: Sammanfattning av biverkningar i kliniska studier hos patienter med FCS (N = 86)

Organsystem	Mycket vanliga (N; %)	Vanliga (N; %)
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni (10; 12 %)	Leukopeni (2; 2 %) Eosinofili (1; 1 %) Idiopatisk trombocytopen purpura (1; 1 %) Spontant hematom (1; 1 %)
Immunsystemet		Immuniseringsreaktion (3; 3 %) Överkänslighet (1; 1 %) Reaktion liknande serumsjuka (1; 1 %)
Metabolism och nutrition		Diabetes mellitus (1; 1 %)
Psykiska störningar		Sömnlöshet (1; 1 %)
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk (8; 9 %) Hypestesi (1; 1 %) Presynkope (1; 1 %) Migrän med visuell aura (1; 1 %) Synkope (2; 2 %) Yrsel (1; 1 %) Tremor (1; 1 %)
Ögon		Konjunktival blödning (1; 1 %) Dimsyn (1; 1 %)
Blodkärl		Hematom (3; 3 %) Hypertension (1; 1 %) Blödning (1; 1 %) Värmevallningar (1; 1 %)
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Näsblod (3; 3 %) Hosta (1; 1 %) Dyspné (2; 2 %) Nästäppa (1; 1 %) Farynxödem (1; 1 %) Väsande andning (1; 1 %)
Magtarmkanalen		Illamående (8; 9 %) Diarré (4; 5 %) Muntorrhet (1; 1 %) Blödande tandkött (1; 1 %) Blödning i munnen (1; 1 %) Förstorad öronspottkörtel (1; 1 %) Kräkning (4; 5 %) Buksmärta (4; 5 %) Uppsvälld buk (1; 1 %) Dyspepsi (1; 1 %)

Organsystem	Mycket vanliga (N; %)	Vanliga (N; %)
		Svullnad i tandkött (1; 1 %)
Hud och subkutan vävnad		Erytem (4; 5 %) Klåda (4; 5 %) Nässelutslag (3; 3 %) Hyperhidros (2; 2 %) Utslag (3; 3 %) Hudblödning (1; 1 %) Ekkymos (1; 1 %) Svettningar nattetid (1; 1 %) Papula (1; 1 %) Hudhypertrofi (1; 1 %) Ansiktssvullnad (1; 1 %)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi (8; 9 %) Artralgi (6; 7 %) Smärta i extremiteter (5; 6 %) Artrit (2; 2 %) Ryggsmärta (2; 2 %) Muskuloskeletal smärta (2; 2 %) Nacksmärta (2; 2 %) Muskelkramper (1; 1 %) Ledstelhet (1; 1 %) Myosit (1; 1 %) Smärta i käken (1; 1 %) Polymyalgia rheumatica (1; 1 %)
Njurar och urinvägar		Hematuri (1; 1 %) Proteinuri (1; 1 %)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Erytem vid injektionsstället (67; 78 %) Smärta vid injektionsstället (38; 44 %) Blekhets vid injektionsstället (37; 43 %) Svullnad vid injektionsstället (25; 29 %) Klåda vid injektionsstället (22; 26 %) Missfärgning vid injektionsstället (19; 22 %) Förhårdnad vid injektionsstället (17; 20 %) Blåmärke vid injektionsstället (10; 12 %) Ödem vid injektionsstället (10; 12 %)	Asteni (8; 9 %) Trötthet (8; 9 %) Hematom vid injektionsstället (7; 8 %) Reaktion vid injektionsstället (6; 7 %) Nässelutslag vid injektionsstället (5; 6 %) Värme vid injektionsstället (5; 6 %) Frossa (5; 6 %) Pyrexia (4; 5 %) Torrhet vid injektionsstället (4; 5 %) Blödning vid injektionsstället (4; 5 %) Hypestesi vid injektionsstället (4; 5 %) Blåsor vid injektionsstället (3;

Organsystem	Mycket vanliga (N; %)	Vanliga (N; %)
		3 % Sjukdomskänsla (2; 2 %) Värmekänsla (2; 2 %) Influensaliknande symtom (2; 2 %) Obehag vid injektionsstället (2; 2 %) Inflammation vid injektionsstället (2; 2 %) Knöl vid injektionsstället (2; 2 %) Smärta (2; 2 %) Parestesi vid injektionsstället (1; 1 %) Sårskorpa vid injektionsstället (1; 1 %) Papula vid injektionsstället (1; 1 %) Ödem (1; 1 %) Icke-kardiell bröstsmärta (1; 1 %) Blödning vid injektionsstället (1; 1 %)
Undersökningar	Minskat trombocytantal (34; 40 %)	Förhöjt blodkreatinin (1; 1 %) Förhöjt blodurea (1; 1 %) Minskad renal kreatininutsöndring (1; 1 %) Förhöjda transaminaser (1; 1 %) Minskat antal vita blodkroppar (1; 1 %) Minskat hemoglobin (1; 1 %) Förhöjda leverenzymmer (1; 1 %) Ökad INR (international normalised ratio) (1; 1 %)
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Kontusion (3; 3 %)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Trombocytopeni

I den pivotala fas 3-studien av patienter med FCS (APPROACH-studien) observerades bekräftade minskningar av antalet trombocyter till under det normala ($140 \times 10^9/l$) hos 75 % av patienter med FCS som fått behandling med volanesorsen och hos 24 % av patienter som fick placebo. Bekräftade minskningar till under $100 \times 10^9/l$ observerades hos 47 % av patienter som fått behandling med volanesorsen jämfört med inga patienter som fått placebo. I APPROACH och dess öppna förlängningsstudie (CS7) inkluderades bland patienter som avbröt behandling på grund av låga trombocytvärden 3 patienter med trombocytvärden $< 25 \times 10^9/l$, 2 med trombocytvärden mellan $25 \times 10^9/l$ och $50 \times 10^9/l$ och 5 med trombocytvärden mellan $50 \times 10^9/l$ och $75 \times 10^9/l$. Ingen av dessa patienter hade någon större blödning och alla trombocytvärden återgick till normala nivåer efter utsättning av läkemedlet och efter administrering av glukokortikoider där så var medicinskt befogat.

Immungenicitet

I kliniska studier i fas 3 (CS16 och APPROACH) testade 16 % och 30 % av patienter behandlade med volanesorsen positivt för antikroppar mot läkemedlet under 6 respektive 12 månaders behandling. Inga tecken på förändrad säkerhetsprofil eller förändrad behandlingsrespons associerades med förekomst av antikroppar mot läkemedlet. Detta är dock baserat på begränsade långtidsdata (se avsnitt 4.4).

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället definierat som en lokal kutan reaktion vid injektionsstället som kvarstår i mer än 2 dagar förekom hos 82 % av patienter behandlade med volanesorsen i APPROACH-studien och dess öppna förlängning (CS7). Dessa lokala reaktioner var mestadels lindriga och utgjordes normalt av 1 eller fler av följande: erytem, smärta, klåda eller lokal svullnad. Reaktioner vid injektionsstället förekom inte med alla injektioner och resulterade i avbrytande av studien för 1 patient i APPROACH.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen klinisk erfarenhet av överdosering med detta läkemedel. I händelse av överdosering ska patienter övervakas noga och understödande vård ges efter behov. Symtom på överdosering förväntas vara begränsade till konstitutionella symtom och reaktioner vid injektionsstället.

Hemodialys är sannolikt inte till någon nytta med tanke på att volanesorsen distribueras snabbt till celler.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: {ännu ej tilldelad}, ATC-kod: {ännu ej tilldelad}

Verkningsmekanism

Volanesorsen är en antisens-oligonukleotid avsedd att hämma bildningen av apoC-III, ett protein som reglerar både triglyceridmetabolism och hepatisk clearance av kylomikroner och andra triglyceridrika lipoproteiner. Den selektiva bindningen av volanesorsen till apoC-III budbärar-RNA (mRNA) inom det 3' otolkade området vid basposition 489-508 orsakar nedbrytning av mRNA-molekylen. Denna bindning förhindrar translation av proteinet apoC-III, och avlägsnar därmed en hämmare av triglyceridclearance och möjliggör metabolism via en LPL-oberoende bana.

Farmakodynamisk effekt

Effekter av Waylivra på lipidparametrar

I APPROACH, den kliniska studien i fas 3 av patienter med FCS, sänkte Waylivra triglyceridnivån vid fastande, total kolesterol, icke-HDL kolesterol, apoC-III, apoB-48 och kylomikron-triglyceridnivåer och ökade LDL-C, HDL-C, och apoB (se tabell 3).

Tabell 3: Medelvärde vid baslinjen och procentuell förändring för lipidparametrar från baslinjen till månad 3

Lipidparameter (g/l för apoC-III, apoB, apoB-48;	Placebo (N = 33)	Volanesorsen 285 mg
--	------------------	---------------------

mmol/l för kolesterol, triglycerider)	(N = 33)			
	Baslinjen	% förändring	Baslinjen	% förändring
Triglycerider	24,3	+24 %	25,6	-72 %
Totalkolesterol	7,3	+13 %	7,6	-39 %
LDL-C	0,72	+7 %	0,73	+139 %
HDL-C	0,43	+5 %	0,44	+45 %
Icke-HDL-C	6,9	+14 %	7,1	-45 %
ApoC-III	0,29	+6 %	0,31	-84 %
ApoB	0,69	+2 %	0,65	+20 %
ApoB-48	0,09	+16 %	0,11	-75 %
Kylomikrontriglycerider	20	+38 %	22	-77 %

Hjärtelektrofysiologi

Vid läkemedelskoncentrationer 4,1 gånger högre än de högsta läkemedelskoncentrationerna i plasma (C_{max}) för högsta rekommenderade dos (285 mg subkutan injektion) förlängde volanesorsen inte det hjärtfrekvenskorrigerade QT (QTc)-intervallet.

Klinisk effekt och säkerhet

APPROACH-studie med patienter med FCS

APPROACH-studien är en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 52-veckors klinisk multicenterstudie med 66 patienter med FCS, i vilken volanesorsen 285 mg administrerats som en subkutan injektion utvärderades (33 behandlade med volanesorsen, 33 med placebo). Huvudsakliga inklusionskriterier var en diagnos av FCS (hyperlipoproteinemi typ I) i kombination med kylomikronemi i anamnesen bekräftad med dokumenterat mjölkaktigt serum eller dokumenterat triglyceridvärde vid fastande ≥ 880 mg/dl.

Diagnos på FCS krävde dokumentation på minst en av följande:

- Bekräftad homozygot, sammansatt heterozygot eller dubbelt heterozygot för kända funktionsnedsättande mutationer i typ 1-orsakande gener (såsom LPL, APOC2, GPIHBP1 eller LMF1)
- Post-heparin LPL-aktivitet i plasma ≤ 20 % av det normala.

Patienter som tagit Glybera inom 2 år före screening uteslöts från studien.

Av de 33 patienterna i volanesorsengruppen fullbordade 19 patienter 12 månaders studiebehandling. 13 av dessa patienter fick dosen justerad/gjorde behandlingsuppehåll under studien. Av de 13 patienterna hade 5 behandlingsuppehåll, 5 dosjustering och 3 både behandlingsuppehåll och dosjustering.

Genomsnittlig ålder var 46 år (intervall 20-75 år, 5 patienter ≥ 65 år), 45 % var män, 80 % var vita, 17 % asiatiska och 3 % var av annan etnisk härkomst. Genomsnittligt kroppsmasseindex var 25 kg/m². Dokumenterad akut pankreatit i anamnesen rapporterades för 76 % av patienter och diabetes i anamnes rapporterades för 15 % av patienter; 21 % av patienter hade dokumenterad lipaemia retinalis och 23 % av patienter hade eruptiva xantom. Medianåldern vid diagnos var 27 år, och 23 % visades sakna en känd genmutation för FCS.

Vid inträde i studien tog 55 % av patienter lipidsänkande medel (48 % tog fibrater, 29 % tog fiskolja och 20 % tog HMG-CoA-reduktashämmare), 27 % tog smärtlindrande medel, 20 % tog trombocytaggregationshämmare och 14 % tog kosttillskott. Bakgrundsbehandling med lipidsänkande medel förblev konstant under hela studien. Patienter fick inte ha behandlats med plasmaferes inom 4 veckor före screening eller under studien; 11 % av patienter hade tidigare fått genterapi för behandling av lipoproteinlipasbrist (dvs. alipogentiparvovek), i genomsnitt 8 år innan studien påbörjades. Efter en 6-veckors kostintroduktionsfas var den genomsnittliga triglyceridnivån vid

fastande vid baslinjen 2 209 mg/dl (25,0 mmol/l). Följsamhet med kostbegränsningar och restriktiv alkoholkonsumtion förstärktes genom regelbunden rådgivning under studien.

Waylivra gav en statistiskt signifikant reduktion i triglyceridnivåer i jämförelse med placebo avseende det primära effektmåttet, definierat som procentuell förändring från baslinjen till månad 3 av triglyceridnivåer vid fastande, samt en lägre incidens av pankreatit under den 52 veckor långa behandlingsperioden i en *post hoc*-analys (tabell 4).

Avseende det primära effektmåttet var behandlingsskillnaden mellan volanesorsen och placebo i genomsnittlig procentuell förändring av triglyceridnivåer vid fastande -94% (95 % KI: -122% ; -67% , $p < 0,0001$), med en minskning på -77% från baslinjen (95 % KI: -97 ; -56) hos patienter som fick volanesorsen och en ökning med 18% från baslinjen (95 % KI: -4 ; 39) hos patienter som fick placebo (tabell 4).

Tabell 4: Genomsnittlig förändring av triglyceridnivåer vid fastande från baslinjen i den fas 3 placebokontrollerade studien av patienter med FCS månad 3 (APPROACH)

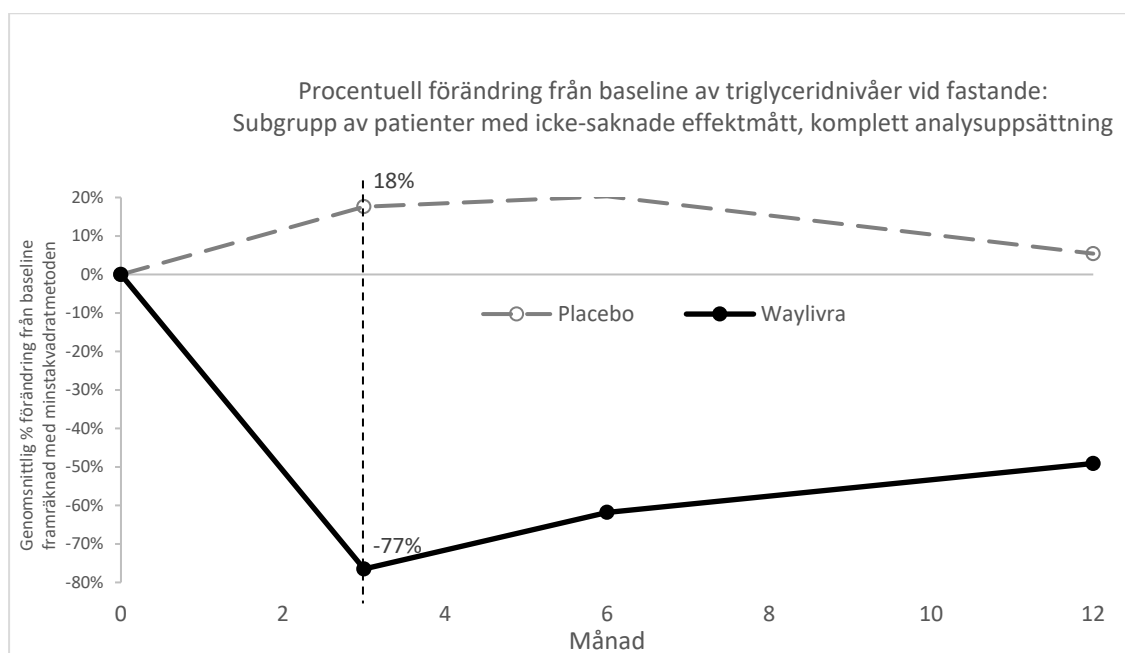
	Placebo (N = 33)	Volanesorsen 285 mg (N = 33)	Relativ förändringsskillnad jämfört med placebo
Genomsnittlig procentuell förändring (95 % KI) framräknad med minstakvadratmetoden	+18 % (-4; 39)	-77 % (-97; -56)	-94 %* (-122; -67)
Genomsnittlig absolut förändring (95 % KI) framräknad med minstakvadratmetoden i mg/dl eller mmol/l	+92 (-301; +486) mg/dl +1 (-3; +5) mmol/l	-1 712 (-2 094; -1 330) mg/dl -19 (-24; -15) mmol/l	-1 804 (-2 306; -1 302) mg/dl -20 (-26; -15) mmol/l

*p-värde $< 0,0001$ (primärt effektmått)

Skillnad = Medelvärde framräknat med minstakvadratmetod för [volanesorsen % förändring – Placebo % förändring] (ANCOVA-modell)

Reduktionen började snabbt med separation från placebo observerad redan efter 4 veckor och maximalt behandlingssvar efter 12 veckor, med kliniskt och statistiskt signifikant triglyceridminskning bibehållen över 52 veckor (figur 1). Den genomsnittliga procentuella förändringen av triglyceridnivåer vid fastande skiljde sig markant mellan volanesorsen och placebo månad 3, 6 och 12. Gruppen som fick volanesorsen inkluderade patienter som inte avslutade behandlingen men som återkom för utvärderingar under 52-veckorsstudien. Behandlingseffekten skiljde sig inte signifikant över stratifieringsfaktorerna för förekommande eller icke förekommande samtidig behandling med omega-3-fettsyror eller fibrater.

Figur 1: Genomsnittlig förändring av triglyceridnivåer vid fastande i fas 3-studie av patienter med FCS (APPROACH)



Genomsnittlig procentuell förändring (minstakvadratmetoden) från baslinjen av triglyceridnivåer vid fastande baserat på observerade data visas.

Skillnad = Medelvärde framräknat med minstakvadratmetod för [volanesorsen % förändring – Placebo % förändring] (ANCOVA-modell)

p-värde från ANCOVA-modell < 0,0001 månad 3 (primärt effektmått), månad 6 och månad 12

Ytterligare effektresultat för förändring av triglyceridnivåer presenteras i tabell 5. De flesta patienter som fick volanesorsen uppvisade en kliniskt signifikant minskning av triglycerider.

Tabell 5: Ytterligare resultat för förändrade triglyceridnivåer i APPROACH-studien (primärt effektmått månad 3)

Parametrar månad 3 ^a	Placebo (N = 31)	Volanesorsen 285 mg (N = 30)
Andel patienter ^b med plasmatriglycerider vid fastande < 750 mg/dl (8,5 mmol/l)*	10 %	77 %
Andel patienter ^c med ≥ 40 % minskning av triglycerider vid fastande**	9 %	88 %

^a Effektmåttet för månad 3 definierades som genomsnittet av mätningar vid fastande vecka 12 (dag 78) och vecka 13 (dag 85). Om 1 besök saknades användes det andra besöket som effektmått.

^b Nämnaren för procentberäkning var det totala antalet patienter i komplett analysuppsättning med triglyceridnivåer vid fastande vid baslinjen ≥ 750 mg/dl (eller 8,5 mmol/l) i respektive behandlingsgrupp.

^c Nämnaren för procentberäkning var det totala antalet patienter i respektive behandlingsgrupp.

* p-värde = 0,0001

**p-värde < 0,0001

P-värden från logistisk regressionsmodell med behandling, samtidig pankreatit och samtidig behandling med omega-3-fettsyror och/eller fibrater som faktorer, och logaritmtransformerade triglycerider vid fastande vid baslinjen som en kovariat.

I APPROACH-studien var den numeriska förekomsten av pankreatit hos patienter behandlade med volanesorsen lägre jämfört med i placebogruppen (3 patienter, 4 händelser hos 33 patienter som fick placebo jämfört med 1 patient, 1 händelse hos 33 patienter som fick volanesorsen).

I en analys av patienter med återkommande händelser av pankreatit (≥ 2 händelser under de föregående 5 åren innan dag 1 i studien) visades en signifikant reduktion av akut pankreatit hos patienter behandlade med volanesorsen jämfört med patienter som fick placebo ($p = 0,0242$). I gruppen som fick volanesorsen upplevde ingen av de 7 patienter som vid 24 tillfällen drabbats av akut pankreatit under de föregående 5 åren akut pankreatit under den 52 veckor långa behandlingsperioden. I placebogruppen upplevde 3 av de 4 patienter som drabbats av 17 fall av akut pankreatit under de föregående 5 åren 4 fall av akut pankreatit under den 52 veckor långa behandlingsperioden.

Öppen förlängningsstudie av patienter med FCS

Studien CS7 är en pågående multicenter, öppen förlängningsstudie i fas 3 utformad för att utvärdera säkerhet och effekt för dosering och förlängd dosering med volanesorsen hos patienter med FCS. Alla patienter som skrevs in i studien hade antingen deltagit i APPROACH-studien, i CS16-studien eller var nya patienter med FCS som uppfyllde kvalifikationskriterierna innan de fick volanesorsen 285 mg en gång i veckan eller med reducerad behandlingsfrekvens med anledning av säkerhet eller tolerabilitet fastställd i indexstudien. Totalt 67 patienter har behandlats och 50 (74 %) patienter står kvar på behandling och utgörs av 38 (76 %) patienter i den behandlingsnaiva gruppen, 9 (18 %) i APPROACH-volanesorsen-gruppen och 3 (6 %) i CS16-volanesorsen-gruppen. Av de 50 patienter som fortfarande står på behandling har 8 patienter haft ett behandlingsuppehåll, 8 patienter har haft en dosjustering och 29 patienter har haft både ett behandlingsuppehåll och en dosjustering.

De senaste uppgifterna från den pågående studien CS7 ges i tabell 6. Den procentuella förändringen i triglyceridnivåer vid fastande från indexstudiens baslinje till månad 3 i de öppna studierna APPROACH och CS16 var $-49,2\%$ respektive $-64,9\%$ för patienter behandlade med volanesorsen. Den procentuella förändringen i triglyceridnivåer vid fastande från indexstudiens baslinje till månad 6 och månad 12 i den öppna studien APPROACH var $-54,8\%$ respektive $-35,1\%$ för patienter behandlade med volanesorsen.

Tabell 6: Sammanfattning av triglycerider vid fastande (genomsnitt [SD, SEM], mg/dl) över tiden i studie CS7

Tidpunkt	Behandlingsnaiv grupp (baslinje för öppen studie ^a , N = 51)			APPROACH-volanesorsen (baslinje för indexstudie ^a , N = 14)			CS16-volanesorsen (baslinje för indexstudie ^a , N = 3)		
	n	Observerat värde	% förändring från baslinjen i CS7	n	Observerat värde	% förändring från baslinjen i APPROACH	n	Observerat värde	% förändring från baslinjen i CS16
Baslinjen ^a	51	2 341 (1 193; 167)	-	14	2 641 (1 228; 328)	-	3	2 288 (1 524; 880)	-
Månad 3	47	804 (564; 82)	$-59,8$ (37,0; 5,4)	14	1 266 (812; 217)	$-49,2$ (34,8; 9,3)	3	855 (651; 376)	$-64,9$ (9,1; 5,3)
Månad 6	49	1 032 (695; 99)	$-45,5$ (42,9; 6,1)	13	1 248 (927; 257)	$-54,8$ (23,8; 6,6)	3	1 215 (610; 352)	$-43,0$ (19,7; 11,4)
Månad 12	39	1 345 (959; 154)	$-31,6$ (44,6; 7,1)	12	1 670 (1 198; 346)	$-35,1$ (45,6; 13,2)	3	1 369 (897; 518)	$-39,9$ (34,2; 19,7)
Månad 15	22	1 374 (1090; 232)	$-36,4$ (41,0; 8,7)	10	1 886 (1 219; 386)	$-26,5$ (57,4; 18,1)	0	EB	EB
Månad 18	9	1 139	$-38,7$	7	1 713	$-38,4$	0	EB	EB

		(690; 230)	(42,1; 14,0)		(1 122; 424)	(32,2; 12,2)			
--	--	---------------	-----------------	--	-----------------	-----------------	--	--	--

^a Baslinjevärden för behandlingsnaiv grupp togs från den öppna studien CS7 och baslinjevärden för APPROACH-volanesorsen- och CS16-volanesorsengrupperna togs från respektive indexstudie.
EB = Ej beräknat

Äldre

Kliniska studier inkluderade 4 patienter med FCS i åldern 65 år som fick behandling med volanesorsen i randomiserade kontrollerade studier (fas II-studie CS2, 1 patient; APPROACH, 3 patienter) och 6 patienter i åldern 65 år och äldre i den öppna förlängningsstudien (CS7). Inga övergripande skillnader avseende säkerhet och effekt observerades mellan dessa patienter och yngre patienter. Data för denna subpopulation är dock begränsade.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för volanesorsen för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av familjär chylomikronemi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter subkutan injektion uppnås högsta plasmakoncentrationer av volanesorsen normalt inom 2 till 4 timmar. Den absoluta biotillgängligheten för volanesorsen efter en subkutan engångsdos är cirka 80 % (sannolikt högre eftersom AUC för 0 till 24 timmar användes och volanesorsen har en halveringstid på > 2 veckor).

Efter en dos på 285 mg en gång i veckan hos patienter med FCS är det uppskattade geometriska medelvärdet (variationskoefficient % av geometriskt medelvärde) C_{max} vid steady-state 8,92 µg/ml (35 %), AUC_{0-168h} är 136 µg*tim/ml (38 %), och C_{trough} är 127 ng/ml (58 %) hos patienter som förblir negativa för antikroppar mot läkemedlet. En alternativ behandlingsregim med 285 mg volanesorsen varannan vecka resulterade i ett $C_{trough,ss}$ på cirka 58,0 ng/ml med snarlika C_{max} och AUC jämfört med dosering en gång i veckan.

Distribution

Volanesorsen genomgick snabb och omfattande vävnadsdistribution efter subkutan eller intravenös administrering i samtliga undersökta arter. Den uppskattade distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}) hos patienter med FCS är 330 l. Volanesorsen binder i stor utsträckning till humana plasmaprotein (> 98 %) och bindningen är koncentrationsberoende.

In vitro-studier visar att volanesorsen inte är ett substrat eller en hämmare till P-glykoprotein (P-gp), BCRP (breast cancer resistance protein), organiska anjontransporterande polypeptider (OATP1B1, OATP1B3), BSEP (bile salt exporter pump), organiska katjontransportörer (OCT1, OCT2) eller organiska anjontransportörer (OAT1, OAT3).

Metabolism

Volanesorsen är inte ett substrat för CYP-metabolism och metaboliseras i vävnader av endonukleaser så att kortare oligonukleotider bildas, vilka i sin tur är substrat för ytterligare metabolism av exonukleaser. Oförändrat volanesorsen är den dominerande cirkulerande komponenten.

In vitro-studier tyder på att volanesorsen inte är en hämmare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 eller en inducerare av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

Eliminering

Eliminering omfattar både metabolism i vävnad och utsöndring i urinen. Hos människa återfanns endast begränsade mängder av modersubstansen urinen med < 3 % av subkutant administrerad dos återfunnen inom 24 timmar efter dosering. Modersubstansen och metaboliter förkortade med 5-7-mer

svarade för cirka 26 % respektive 55 % av oligonukleotider återfunna i urinen. Efter subkutan administrering är halveringstiden cirka 2 till 5 veckor.

Hos djur var eliminering av volanesorsen långsam och skedde främst via urinutsöndring, vilket reflekterar snabb plasmaclearance huvudsakligen till vävnader. Både volanesorsen och kortare oligonukleotidmetaboliter (främst 7-mer-metaboliter, genererade antingen från 3' -deletioner eller 5' -deletioner) identifierades i human urin.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken med enstaka och flera doser volanesorsen hos friska frivilliga och patienter med hypertriglyceridemi har visat att C_{max} för volanesorsen är dosproportionell över ett dosintervall på 100 till 400 mg och att AUC är något mer än dosproportionell i samma dosintervall. Steady-state uppnåddes cirka 3 månader efter att behandling med volanesorsen hade inletts. Ackumulering i C_{trough} observerades (7- till 14-faldig) och ringa eller ingen ökning i C_{max} eller AUC observerades efter subkutan administrering en gång i veckan med dosen 200 till 400 mg. Viss ackumulering i AUC och C_{max} observerades med dosen 50 till 100 mg. Eftersom den administrerade dosen är 285 mg varannan vecka eller 142,5 mg i veckan förväntas endast en liten ökning i C_{max} och AUC efter upprepad dosering i klinisk praxis.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

En populationsfarmakokinetisk analys tyder på att lätt till måttligt nedsatt njurfunktion inte har någon kliniskt relevant effekt på den systemiska exponeringen av volanesorsen. Inga data finns tillgängliga från patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetik för volanesorsen hos patienter med nedsatt leverfunktion är okänd.

Ålder, kön, vikt och etnisk tillhörighet

Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen har ålder, kroppsvikt, kön eller etnisk tillhörighet inte någon kliniskt relevant effekt på volanesorsenexponering. Det finns begränsade data tillgängliga för patienter i åldern > 75 år.

Antikropps bildning mot volanesorsen som påverkar farmakokinetiken

Det förefaller som bildning av antikroppar mot volanesorsen ger en 2-19-faldig ökning av totalt C_{trough} .

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Dos- och tidsberoende minskningar i antalet trombocyter observerades i studier med upprepad dosering till cynomolgusapor. Minskningen skedde gradvis, självuppehållande och sjönk inte till skadliga nivåer. Hos individuella apor konstaterades allvarlig trombocytopeni i 9-månadersstudien av läkemedelsbehandlande grupper vid kliniskt relevanta exponeringar och det har även observerats i kliniska studier. Minskningen i trombocytantalet var inte akut och sjönk till under 50 000 celler/ μ l. Antalet trombocyter återhämtade sig när behandlingen sattes ut men sjönk igen till under 50 000 celler/ μ l hos vissa apor när behandlingen återupptogs. Ett minskat antal trombocyter observerades även hos gnagare i studier med upprepad dosering. Verkningsmekanismen bakom observerad trombocytopeni är för närvarande okänd.

I icke-kliniska studier var nivåer av volanesorsen i mjölk mycket låga hos digivande möss. Koncentrationer i mjölk från möss var > 800 gånger lägre än faktiska vävnadskoncentrationer i moderdjurens lever. På grund av volanesorsens låga orala biotillgänglighet anses det osannolikt att dessa låga koncentrationer i mjölk orsakar systemisk exponering från amning (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

30 månader

Läkemedlet kan tas ut ur kylskåp och förvaras, i originalförpackningen, vid rumstemperatur (högst 30 °C) i upp till 6 veckor. Under denna 6-veckorsperiod kan det förvaras alternerande mellan kylskåp och vid rumstemperatur (högst 30 °C) efter behov. Läkemedlet ska kastas omedelbart om det inte använts inom 6 veckor efter att det togs ut ur kylskåp första gången.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C –8 °C).
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld endosspruta av typ I-glas med en gummipropp av silikonbelagd klorobutylgummi och fastsatt nål med nålskydd, fylld till att administrera 1,5 ml lösning.

Förpackningar med en förfylld spruta eller flerpack innehållande 4 förfyllda sprutor (4 förpackningar à 1 spruta).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Läkemedlet ska inspekteras visuellt före administrering. Lösningen ska vara klar och färglös till svagt gul. Om lösningen är grumlig eller innehåller synliga partiklar får lösningen inte administreras och läkemedlet ska återlämnas till apotek.

Den förfyllda sprutan ska endast användas en gång och ska därefter placeras i en behållare för stickande/skärande avfall för kassering enligt lokala riktlinjer.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre,
Harcourt Road,
Dublin 2
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1360/001

EU/1/19/1360/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Almac Pharma Services (Ireland) Ltd
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Före lansering av Waylivra i respektive medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med nationell behörig myndighet om innehållet och utformningen av utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedier, distributionssätt och andra aspekter av programmet.

Syftet med programmet är att tillhandahålla information om riskerna för trombocytopeni och blödning, ge råd om kontroll av trombocytnivå och att lämna uppgifter om algoritmen för justering av dosfrekvens.

I alla medlemsstater där Waylivra marknadsförs ska innehavaren av godkännandet för försäljning säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter och vårdgivare som förväntas förskriva, dispensera och använda Waylivra har tillgång till/föreses med följande utbildningspaket:

- Utbildningsmaterial till läkare
- Informationspaket till patient

- **Utbildningsmaterialet till läkare** ska innehålla:
 - Produktresumén
 - Guide till hälso- och sjukvårdspersonal

- **Guiden till hälso- och sjukvårdspersonal** ska innehålla följande nyckelelement:
 - Relevant information om trombocytopeni och kraftig blödning
 - Uppgifter om populationer med hög risk för trombocytopeni och blödning (t.ex. patienter som väger mindre än 70 kg) och patienter för vilka Waylivra är kontraindicerat (dvs. patienter med kronisk eller oförklarad trombocytopeni)
 - Rekommendationer avseende kontroll av trombocytnivån inklusive dosjusteringsrekommendationer, både före och under behandling.
 - Patienter ska informeras om risken för trombocytopeni och uppmanas att omedelbart söka läkarvård vid tecken på blödning. Patienter ska påminnas om att läsa bipackseden och guiden till patient/vårdare.
 - Information om FCS-sjukdomsregistret och säkerhetsstudien efter det att läkemedlet godkänts (PASS) samt vikten av att bidra till dessa studier.

- **Patientinformationspaketet** ska innehålla:
 - Bipacksedel
 - En guide till patient/vårdare.

- **Guiden till patient/vårdare** ska innehålla följande nyckelbudskap:
 - Relevant information om trombocytopeni och kraftig blödning
 - Vikten av att kontrollera trombocytnivåer
 - Eventuellt behov av dosjusteringar eller behandlingsavbrott utifrån resultat från trombocytkontroller.
 - Behovet av att känna till och vara uppmärksam på tecken på trombocytopeni och vikten av att omedelbart söka hjälp hos hälso- och sjukvårdspersonal.
 - Information om FCS-sjukdomsregistret och säkerhetsstudien efter det att läkemedlet godkänts (PASS) samt uppmuntran att delta i dessa studier.
 - Reporteringsavbrott till hälso- och sjukvårdspersonal.

**E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER
GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE
GODKÄNNANDET**

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14.7 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Icke-interventionell säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): sökanden ska genomföra och lämna in resultaten från en registerbaserad studie för att kunna utvärdera säkerheten för Waylivra vid trombocytopeni och blödning (inklusive händelsefrekvens, allvarlighetsgrad och utfall) hos patienter med FCS enligt dosrekommendationerna och dosalgoritmen och undersöka följsamhet med kontroll av trombocytnivåer och dosjusteringsbehov. Sökanden kommer att säkerställa långtidsuppföljningen av patienter i registret.	Kvartal 3 2026

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG – ENKELFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Waylivra 285 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
volanesorsen

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml innehåller 200 mg volanesorsennatrium, motsvarande 190 mg volanesorsen.
Varje förfylld endosspruta innehåller 285 mg volanesorsen i 1,5 ml lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Vatten för injektionsvätskor, saltsyra och natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 förfylld spruta

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. Kan förvaras vid rumstemperatur i upp till 6 veckor.
Datum då läkemedlet togs ut ur kylskåp första gången:

Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre,
Harcourt Road,
Dublin 2
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1360/001
EU/1/19/1360/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Waylivra

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG – FLERPACK MED BLUE BOX****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Waylivra 285 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
volanesorsen

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml innehåller 200 mg volanesorsennatrium, motsvarande 190 mg volanesorsen.
Varje förfylld endosspruta innehåller 285 mg volanesorsen i 1,5 ml lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Vatten för injektionsvätskor, saltsyra och natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Flerpack: 4 förfyllda sprutor (4 förpackningar à 1 spruta)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. Kan förvaras vid rumstemperatur i upp till 6 veckor.
Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre,
Harcourt Road,
Dublin 2
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1360/001
EU/1/19/1360/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Waylivra

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG – FLERPACK UTAN BLUE BOX****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Waylivra 285 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
volanesorsen

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml innehåller 200 mg volanesorsennatrium, motsvarande 190 mg volanesorsen.
Varje förfylld endosspruta innehåller 285 mg volanesorsen i 1,5 ml lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Vatten för injektionsvätskor, saltsyra och natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
1 förfylld spruta. Del av flerpack, får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. Kan förvaras vid rumstemperatur i upp till 6 veckor.
Datum då läkemedlet togs ut ur kylskåp första gången:

Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre,
Harcourt Road,
Dublin 2
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1360/001
EU/1/19/1360/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Waylivra

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Waylivra 285 mg injektionsvätska
volanesorsen
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1,5 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Waylivra 285 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta volanesorsen

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Waylivra är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Waylivra
3. Hur du använder Waylivra
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Waylivra ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Waylivra är och vad det används för

Waylivra innehåller den aktiva substansen volanesorsen som används för att behandla tillståndet familjär kylomikronemi (FCS, *familial chylomicronemia syndrome*). FCS är en genetisk sjukdom som orsakar onormalt höga halter av blodfetter som kallas triglycerider. Detta kan leda till bukspottkörtelinflammation, vilket orsakar svår smärta. Tillsammans med en kontrollerad lågfettkost hjälper Waylivra till att sänka triglyceridnivåerna i ditt blod.

Du kan få Waylivra efter att du redan har fått andra läkemedel som används för att sänka nivåerna av triglycerider i blodet utan att de har haft någon särskild effekt.

Du kommer endast att få Waylivra om det har bekräftats med genetisk testning att du har FCS och din risk för bukspottkörtelinflammation anses vara väldigt hög.

Under behandling med Waylivra ska du fortsätta med den lågfettkost som läkaren har ordinerat.

Detta läkemedel är avsett för patienter som är 18 år och äldre.

2. Vad du behöver veta innan du använder Waylivra

Använd inte Waylivra:

- om du är allergisk mot volanesorsen eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har trombocytopeni, vilket innebär att du har ett mycket lågt antal blodplättar (mindre än $140 \times 10^9/l$). Detta kan märkas om du får en skada som orsakar blödning och det tar lång tid innan den upphör (mer än 5-6 minuter för en rispa i huden). Läkaren kommer att ta prover för detta innan behandlingen med detta läkemedel påbörjas. Du kanske inte känner till sedan tidigare att du har detta tillstånd eller vad som kan ha orsakat det.

Om något av ovanstående stämmer in på dig, eller om du är osäker, ska du tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Waylivra.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Waylivra om du har eller har haft något av följande medicinska problem:

- mycket höga triglyceridhalter som inte beror på FCS.
- ett lågt antal blodplättar, en typ av cell i blodet som klumpar ihop sig så att blodet kan koagulera (trombocytopeni). Läkaren kommer att ta ett blodprov innan du börjar använda detta läkemedel för att kontrollera antalet blodplättar i ditt blod.
- lever- eller njurproblem.

Blodprover

Läkaren tar ett blodprov innan du börjar ta detta läkemedel för att kontrollera antalet blodplättar och därefter med regelbundna mellanrum när du har börjat använda Waylivra för att kontrollera antalet blodplättar.

Uppsök läkare omedelbart vid tecken eller symtom på ett lågt antal blodplättar, t.ex. ovanlig eller långvarig blödning, röda fläckar i huden (s.k. petekier), oförklarliga blåmärken, blödning som inte upphör eller näsblod, eller om du blir stel i nacken eller får kraftig huvudvärk.

Läkaren kan också ta ett blodprov var tredje månad för att kontrollera om det finns tecken på leverskada. Uppsök läkare omedelbart vid tecken eller symtom på leverskada, t.ex. guldfärgning av hud och ögonvitor, smärta eller svullnad i buken, illamående eller kräkningar, förvirring eller allmän sjukdomskänsla.

Vid behov kan läkaren besluta att ändra hur ofta du använder detta läkemedel eller besluta om ett behandlingsuppehåll. Det kan bli nödvändigt att rådgöra med en läkare som är specialiserad på blodsjukdomar för att avgöra om du ska fortsätta med behandlingen med Waylivra eller inte.

Urinprov

Läkaren kan ta ett urin- och eller blodprov var tredje månad för att kontrollera om det finns tecken på njurskada. Uppsök läkare omedelbart vid tecken eller symtom på njurskada, t.ex. svullnad i vristen, ben och fötter, mindre urinmängd än vanligt, andfåddhet, illamående, förvirring eller om du känner dig väldigt trött eller dåsig.

Kost

Innan du påbörjar behandling med detta läkemedel bör du äta en kost som är utformad för att sänka triglyceridhalterna i blodet. Det är viktigt att du fortsätter äta den triglyceridsänkande kosten under behandling med Waylivra.

Barn och ungdomar

Använd inte Waylivra om du är under 18 år. Waylivra har inte studerats hos patienter under 18 år.

Andra läkemedel och Waylivra

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det är viktigt att du talar om för läkaren om du redan får behandling med något av följande:

- läkemedel som hämmar blodkoagulation, t.ex. acetylsalicylsyra, dipyridamol eller warfarin.
- andra läkemedel som kan påverka blodets koagulationsförmåga, inklusive icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel såsom ibuprofen, läkemedel som används för att förebygga hjärtattack och stroke såsom klopidogrel, tikagrelor och prasugrel, antibiotika såsom penicillin, läkemedel som ranitidin (används för att minska mängden magsyra) och kinin (används för att behandla malaria).
- läkemedel som kan orsaka problem med levern, t.ex. paracetamol.

Waylivra med alkohol

Effekten av att ta Waylivra med alkohol är okänd. Du bör undvika att dricka alkohol under behandling med detta läkemedel på grund av risken för besvär med levern.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Användning av Waylivra under graviditet ska helst undvikas.

Det är okänt om Waylivra utsöndras i bröstmjolk. Du bör diskutera amning med läkaren för att ta reda på vad som är bäst för dig och ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Waylivra påverkar sannolikt inte förmågan att köra eller använda maskiner.

Waylivra innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Waylivra

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Innan du får detta läkemedel kommer andra orsaker till höga triglyceridnivåer, t.ex. diabetes eller problem med sköldkörteln, att uteslutas av läkaren.

Läkaren talar om för dig hur ofta du ska ta detta läkemedel. Beroende på dina blod- och urinprovresultat eller eventuella biverkningar kan läkaren besluta att ändra hur ofta du använder detta läkemedel, besluta om ett behandlingsuppehåll eller sätta ut läkemedlet helt.

Du eller din vårdgivare kommer att visas hur man använder Waylivra enligt bruksanvisningen i denna bipacksedel. Waylivra ska injiceras under huden på samma sätt som läkaren, sjuksköterskan eller apotekspersonalen har visat dig och du ska försäkra dig om att du injicerar all vätska i sprutan. Varje förfylld spruta för engångsbruk med detta läkemedel ger dig en dos på 285 mg i 1,5 ml.

Innan du använder detta läkemedel är det viktigt att du har läst, förstått och noga följer bruksanvisningen.

Bruksanvisning finns i slutet av denna bipacksedel.

Om du använt för stor mängd av Waylivra

Om du injicerar för stor mängd Waylivra ska du kontakta läkare eller apotekspersonal, eller uppsöka en akutmottagning även om du inte har några symtom.

Om du har glömt att använda Waylivra

Om du glömmet en dos ska du kontakta läkaren och fråga när du ska ta nästa dos. Om en dos glömts bort och det har gått mindre än 48 timmar innan det upptäcks ska den glömda dosen ges så snart som möjligt. Om det har gått mer än 48 timmar innan det upptäcks ska den glömda dosen hoppas över och nästa injektion ges som vanligt. Injicera inte mer än en dos inom 2 dagar.

Om du slutar att använda Waylivra

Sluta inte att använda Waylivra såvida inte du har diskuterat ett behandlingsavbrott med läkaren.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Kontakta läkare omedelbart om du får någon av följande biverkningar:

- Symtom som kan tyda på ett lågt antal blodplättar (blodplättar spelar en viktig roll för blodets koagulation). Uppsök läkare omedelbart vid tecken eller symtom på ett lågt antal blodplättar, t.ex. ovanlig eller långvarig blödning, röda fläckar i huden (s.k. petekier), oförklarliga blåmärken, blödning som inte upphör eller näsblod, eller om du blir stel i nacken eller får kraftig huvudvärk.

Andra biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos mer än 1 av 10 användare)

- reaktioner vid injektionsstället (smärta, rodnad, värme, torrhet, svullnad, klåda, stickningar, förhårdnad, knottor, blåmärken, blödning, domningar, missfärgning eller sveda vid injektionsstället). Du kan minska risken för reaktioner vid injektionsstället om du väntar tills Waylivra har antagit rumstemperatur före injektionen och genom att lägga på is efter injektionen.

Vanliga (kan förekomma hos mer än 1 av 10 användare)

- blodprov som visar ovanligt höga eller låga nivåer av vita blodkroppar
- lätt att få blåmärken, stora blåmärken eller blåmärken utan någon uppenbar orsak
- blödning under huden som uppträder som ett utslag, blödande tandkött eller blödning i munnen, blod i urin eller avföring, näsblod eller kraftig menstruationsblödning
- en allergisk reaktion med symtom inkluderande hudutslag, ledstelhet eller feber
- blod eller protein i urinen
- förändrade resultat för vissa blodprov, bl.a:
 - o en ökad nivå av vissa beståndsdelar i blodet: kreatinin, urea, transaminaser, leverenzym
 - o en ökad blodkoagulationstid (tid det tar för blodet att levra sig)
 - o en minskad mängd hemoglobin i blodet
 - o en lägre flödes hastighet för blodet som passerar genom njurarna
- diabetes med symtom inkluderande törst, täta urintömningar (särskilt på natten), extrem hunger, kraftig trötthet och oförklarlig viktminskning
- sömnsvårigheter
- huvudvärk, domningar, stickningar, myrkrypning, svimfärdighet eller svimning, yrsel eller skakningar
- synstörningar, t.ex. ljusblixtar eller kortvarig, tillfällig blindhet i ett öga, blödning under ytan på ögat eller dimsyn
- högt blodtryck
- värmevallningar, ökad svettning, nattliga svettningar, frossa, värmekänsla, smärta, influensaliknande symtom eller allmän sjukdomskänsla
- hosta, andningssvårigheter, nästäppa, svullnad i svalget, väsande andning
- illamående eller kräkningar, muntorrhet, diarré, svullnad i hals, ansikte eller tandkött, buksmärta eller uppsvälld buk, matsmältningsbesvär
- hudrodnad, utslag, finnar, förtjockning eller ärrbildning i huden eller nässelutslag
- muskelvärk, smärta i händer eller fötter, ledvärk eller ledstelhet, ryggsmärta, nacksmärta, smärta i känen, muskeltkramp eller andra kroppssmärter
- svår trötthet, svaghet eller bristande energi, vätskeansamling, bröstsmärtor orelaterade till hjärtat.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar

direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Waylivra ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och sprutan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C –8°C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Waylivra kan förvaras vid rumstemperatur (högst 30 °C) i originalförpackningen i upp till 6 veckor efter att det tagits ut ur kylskåpet. Under denna tid kan läkemedlet förvaras antingen i rumstemperatur eller ställas tillbaka i kylskåp efter behov. Datumet då du tog ut förpackningen ur kylskåpet första gången ska antecknas på ytterkartongen i det angivna området. Om läkemedlet inte används inom 6 veckor efter första gången det togs ut ur kylskåp ska det kastas. Om utgångsdatumet på sprutans etikett har passerat under 6-veckorsperioden i rumstemperatur ska sprutan inte användas och ska kastas.

Använd inte detta läkemedel om lösningen är grumlig eller innehåller partiklar. Lösningen ska vara klar och färglös till svagt gul.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är volanesorsen. Varje förfylld endosspruta innehåller 285 mg volanesorsen i 1,5 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är vatten för injektionsvätskor, natriumhydroxid och saltsyra (för att justera surhetsgraden, se avsnitt 2 under Waylivra innehåller natrium).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Waylivra tillhandahålls i en kartong som en endosspruta med nål och nålskydd, förfylld med en klar, färglös till svagt gul lösning. Den är fylld för att ge 1,5 ml lösning när sprutans kolv trycks in hela vägen.

Det levereras antingen i en kartong som innehåller 1 förfylld spruta eller som ett flerpack med 4 förfyllda sprutor (4 förpackningar med 1 spruta).

Innehavare av godkännande för försäljning

Akcea Therapeutics Ireland Ltd.
Regus House, Harcourt Centre,
Harcourt Road,
Dublin 2
Irland

Tillverkare

Almac Pharma Services Ireland Ltd.
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth

Irland

Denna bipacksedel ändrades senast

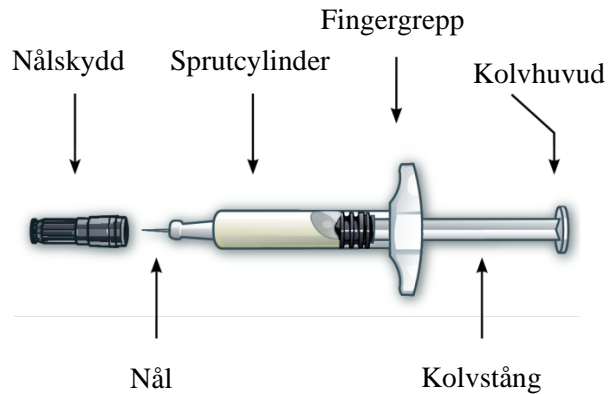
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>

Bruksanvisning

Waylivra ges som en injektion under huden med hjälp av en förfylld endosspruta för engångsbruk.

Använd inte Waylivra förrän du helt förstår nedanstående procedur. Om du har några frågor om hur du använder Waylivra vänd dig till läkare eller apotekspersonal.

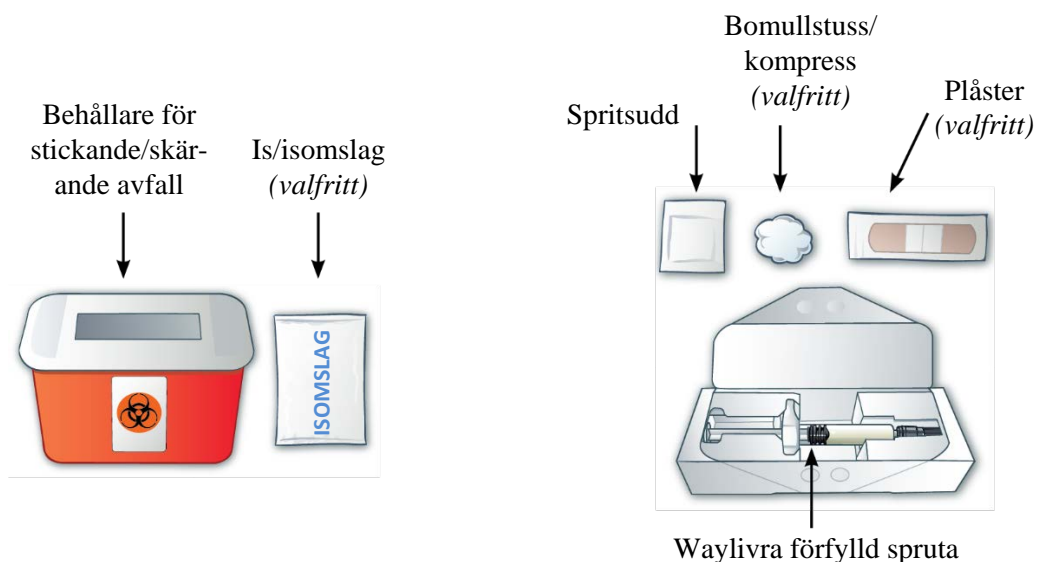
Den förfyllda sprutans olika delar



Gör dig redo att injicera

1. Tvätta händerna och samla ihop materialet som behövs

Tvätta händerna noga med tvål och vatten (i minst 3 minuter) och torka dem väl. Placera följande föremål på en ren, plan yta på en väl upplyst plats (figur A).



Figur A

2. Låt sprutan anta rumstemperatur

Om den förfyllda sprutan förvarades i kylskåp, låt den anta rumstemperatur genom att ta ut sprutan ur

kylskåp minst 30 minuter före injektionen.

Injektion av kall vätska kan orsaka reaktioner vid injektionsstället, t.ex. smärta, rodnad eller svullnad.

Värm **inte** sprutan på något annat sätt, som t.ex. i mikrovågsugn eller varmt vatten.



Figur B

3. Kontrollera utgångsdatumet

Kontrollera utgångsdatumet på kartongen.

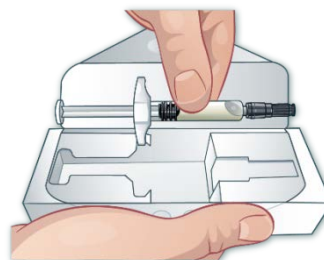
Utgångsdatumet på förpackningen avser läkemedlets hållbarhet vid förvaring i kylskåp.

Datumet då du tog ut förpackningen ur kylskåpet första gången ska antecknas på ytterkartongen i det angivna området.

Använd **inte** Waylivra om utgångsdatumet har passerat eller om det har förvarats mer än 6 veckor vid rumstemperatur. Kontakta läkare eller apotekspersonal för att få nya sprutor.

4. Ta ut sprutan och inspektera läkemedlet

Öppna kartongen och ta ut sprutan genom att hålla i sprutcyllindern och dra den rakt ut (figur C).

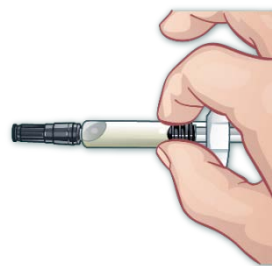


Figur C

Titta på vätskan i sprutan. Lösningen ska vara klar till svagt gul i färgen. Det är normalt att se en stor luftbubbla (figur D).

Försök **inte** att avlägsna luftbubblan. Det är ofarligt att injicera lösningen med luftbubblan.

Använd **inte** den förfyllda sprutan om vätskan är grumlig eller om det flyter partiklar i vätskan.



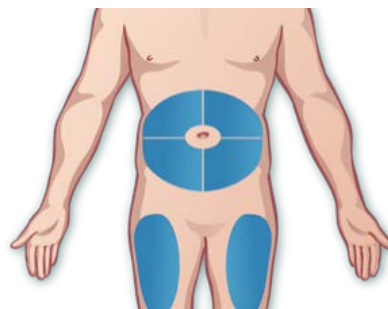
Figur D

5. Välj ett injektionsställe

Om du ger injektionen till dig själv:

Magen – Området enligt illustrationen, förutom 5 cm runt naveln.

Låren – Framsidan enligt illustrationen (figur E).



Figur E

Om du som vårdgivare ger injektionen till någon annan, utöver de ställen som nämns ovan:

Armarna – Baksidan av överarmarna enligt illustrationen (figur F).

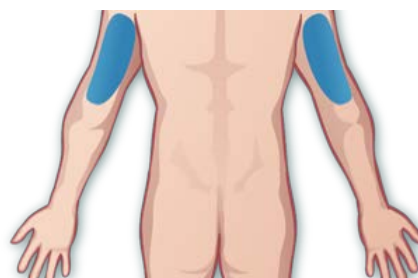
För alla injektioner:

Växla mellan injektionsställena för varje injektion.

Undvika att injicera runt midjan där dina kläder kan skava eller trycka mot injektionsområdet.

Injicera **inte** i tatueringar, leverfläckar, ärr, födelsemärken, blåmärken, hudutslag eller områden där huden är öm, röd, hård, skadad, bränd eller inflammerad.

Tala med vårdpersonal om du är osäker på var du ska injicera.

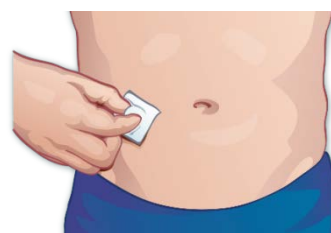


Figur F

Så här ger du injektionen

6. Förbered injektionsstället

Rengör injektionsstället du har valt ut med en spritsudd (Figur G).



Figur G

7. Ta av nålskyddet

Ta av nålskyddet genom att greppa sprutcyllindern med nålen vänd bort från dig och dra nålskyddet rakt ut (figur H).

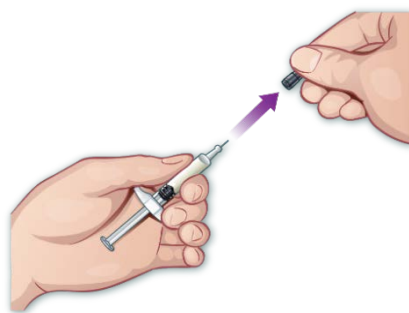
Det är möjligt att du ser en droppe vätska på nålspetsen. Detta är normalt.

Håll **inte** kolvstången eller kolvhuvudet när du tar av

nålskyddet.

Använd **inte** den förfyllda sprutan om nålen verkar skadad.

Använd **inte** den förfyllda sprutan om du tappar den efter att du tagit av nålskyddet.



Figur H

8. Nyp ihop huden

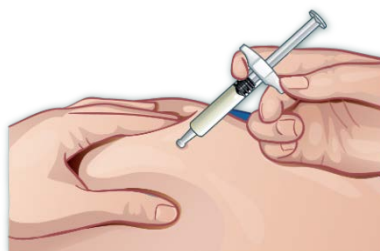
Nyp ihop huden runt injektionsstället med din fria hand (figur I).



Figur I

9. Stick in nålen

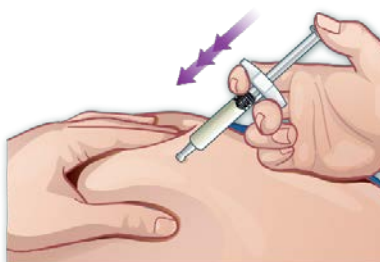
Stick in nålen i injektionsstället med en snabb, stadig rörelse, utan att vidröra kolvhuvudet. Nålen ska stickas in med 45 graders vinkel mot huden (figur J).



Figur J

10. Injicera Waylivra

Injicera vätskan genom att hålla i sprutan med tummen på kolven och **långsamt trycka** in kolven ända in tills sprutan är helt tom (figur K och L).



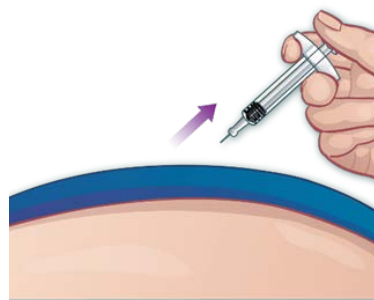
Figur K



Figur L

11. Ta ut nålen

Ta ut nålen från injektionsstället genom att dra ut med samma vinkel som den stacks in (figur M).



Figur M

Efter injektionen

12. Kasta den använda sprutan i en behållare för stickande/skärande avfall

Kasta den använda sprutan omedelbart efter injektionen enligt anvisningar från hälso- och sjukvårdspersonal i en behållare för stickande/skärande avfall (figur N) genom att följa dessa steg.

Kasta nålskyddet när du är klar med injektionen.

Sätt **inte** tillbaka locket på sprutan.

Om du inte har någon behållare för stickande/skärande avfall kan du använda en hushållsbehållare som:

- är tillverkad av hårdplast,
- kan förslutas med en tättslutande, punktionssäkert lock så att vassa föremål inte kan tränga igenom,
- kan stå upprätt och stabilt under användning,
- är läckagesäker,
- är korrekt märkt med varning om att behållaren innehåller farligt avfall.

När behållaren för stickande/skärande avfall nästan är full ska du följa lokala riktlinjer för avfallshantering när du kastar behållaren. Det kan finnas särskilda lokala lagar för hur man kastar nålar och sprutor. Fråga apotekspersonal eller besök landstingets webbplats (om tillgänglig) för mer information om hur du ska kasta stickande/skärande föremål där du bor.

Kasta **inte** behållaren för stickande/skärande föremål bland hushållsavfall.



Figur N

Återanvänd **inte** behållaren för stickande/skärande avfall.

Förvara alltid behållaren för stickande/skärande avfall oåtkomligt för barn och husdjur.

13. Behandla injektionsstället

Om du ser blod vid injektionsstället ska du trycka lätt med den sterila bomullstussen eller gasväv och vid behov sätta på ett plåster (figur O).

Gnid **inte** stället efter att du har injicerat.



Figur O

Du kan också minska smärta, rodnad eller obehag genom att lägga på is på injektionsstället (figur P).



Figur P

Förvaring

Förvaringsinformation

När du först får Waylivra ska den förfyllda sprutan förvaras i originalförpackningen i kylskåp (2°C -8°C).

Waylivra kan förvaras vid rumstemperatur (8 °C -30 °C) i ytterkartongen i upp till 6 veckor. Ljuskänsligt. Under denna 6-veckorsperiod kan läkemedlet förvaras antingen vid rumstemperatur eller ställas tillbaka i kylskåp.

Waylivra förfylld spruta får **ej** frysas.

Ta **inte** ut läkemedlet ur förpackningen och ta **inte** av nålskyddet förrän du är redo att injicera.

Läkemedlet ska kastas omedelbart om det inte använts inom 6 veckor efter att det togs ut ur kylskåp första gången. Kontrollera datumet du skrev ner på kartongen för att vara säker.

BILAGA IV

**EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV
DET VILLKORLIGA GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **Villkorligt godkännande för försäljning**

Efter att ha behandlat ansökan, anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av villkorligt godkännande för försäljning, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.